

UNTERSUCHUNGEN ZUR WIRKUNG VON
ATROPIN AUF DIE RUHENDE UND MIT
FLEISCHEXTRAKT STIMULIERTE MAGENSEKRETION
BEIM MENSCHEN

REINHARD KUBO

1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Chirurgischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. med. F. HOLLE

UNTERSUCHUNGEN ZUR WIRKUNG VON ATROPIN AUF DIE RUHENDE
UND MIT FLEISCHEXTRAKT STIMULIERTE MAGENSEKRETION BEIM
MENSCHEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Reinhard KUBO

aus
Fratting

München 1971

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. W. HART

Mitberichterstatter: Professor Dr. F. HOLLE

Dekan: Professor Dr. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 16.2.1971



In Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet !

INHALTSVERZEICHNIS

A.)	Einleitung	7
B.)	Die eigenen Versuche	11
	1. Versuchsaufbau	11
	2. Auswahl der Versuchspersonen	19
	3. Versuchsauswertung	20
	4. Ergebnisse	40
C.)	Besprechung der Ergebnisse	49
D.)	Diskussion der Ergebnisse	55
E.)	Zusammenfassung	60
F.)	Literaturangaben	64

E I N L E I T U N G

Die Vagotomie nimmt heute seinen festen, etablierten Platz in der Behandlung des Magen- und Duodenalulkus ein.

1943 schlug DRAGSTEDT die bilaterale trunkuläre Vagotomie für die Ulkusbehandlung vor. Im letzten Jahrzehnt erlebte dieses Verfahren auch in Deutschland eine Renaissance. Im deutschen Schrifttum gebühren besondere Verdienste HOLLE, der sich für diese Methode besonders einsetzte und 1964 das System der "form- und funktionsgerechten Operationen" für die Ulkusbehandlung vorschlug. Letztlich gingen auch aus seiner Arbeits-

gruppe tierexperimentelle Arbeiten hervor,
die sich mit der Frage der Inhibition der
Gastrinfreisetzung befassen (HART).

Die autoregulative Hemmung der Säuresekretion
des Magens gilt als gesichert. Dieser Mechanis-
mus ist im Antrum lokalisiert. Eine sekretions-
hemmende Funktion des Antrums wird durch einen
Säuerungsvorgang in Gang gesetzt. Dieser
autoregulative Mechanismus gegen die Über-
säuerung des Magens ist im Tierexperiment hin-
reichend genug nachgewiesen (DRAGSTEDT; Du VAL).

Der genaue Modus dieses Mechanismus ist hin-
gegen bislang nicht geklärt. Ob ein inhibi-
torisches Hormon und oder Gastrinsuppression durch
lokale Säureeinwirkung auf die Antrumschleimhaut
die Hauptrolle spielen, läßt sich nicht genau
entscheiden.

Neben dieser bekannten Säurehemmung hat die

Arbeitsgruppe HART aus der Chirurgischen Poliklinik der Universität München auf eine mögliche, sogenannte neurale Hemmung der Magensekretion hingewiesen. Diese Hemmung soll durch die Rami antrales des Nervus vagus vermittelt werden. Im Tierexperiment konnte nach Zerstörung der Rami antrales eine Mehrsekretion an Säure im Fütterungsversuch beobachtet werden.

MERTZ und Mitarbeiter fanden analog zu diesem Befund, daß die Ausschaltung der Vagusfunktion beim Menschen eine Zunahme der Säuresekretion bewirkt.

Eine Hemmung der H^+ -Ionenproduktion tritt aber auch dann ein, wenn Säure, Fett oder gewisse hypertone Lösungen in das Duodenum gelangen (13). WOODWARD fand, daß die Hemmung durch das proximale Duodenum ausgelöst wird (14, 15).

In den folgenden Versuchen soll untersucht werden, ob nach Reizung der Säureproduktion durch Fleischextrakt-Pufferlösungen (pH 4 bzw. pH 1) sich die H^+ -Ionenproduktion durch Gabe von Atropin ändert.

Durch die Untersuchungen von AARSEN und NOORDWIJK wissen wir, daß Atropin die Magen-sekretion hemmt, wenn die applizierte Dosis das 40-fache einer Dosis beträgt, welche die Magenmotilität um 75 % hemmt (29).

DURCHFÜHRUNG DER VERSUCHE

An 12-Stunden-nüchternen Versuchspersonen und Patienten wurde zunächst eine Oberflächenanästhesie des Rachenraumes (mit Xylocain-Spray) vorgenommen, um eine mechanische Reizung des Rachens durch das Einlegen der Gastralsonde zu vermeiden. Nach Fixierung der in den Magen eingelegten Sonde wurden die Probanden flach auf den Rücken gelegt und das Nüchternsekret aspiriert.

Durch ein geschlossenes System wurde das Sondenende an einem Erlenmeyerkolben angeschlossen. Mit zwischengeschalteter Saugpumpe wurde das Magensekret aktiv aspiriert. Verwendet wurde eine Saugpumpe, die bei 220 Volt und 32 Watt eine maximale Saugkraft von -2 Metern Wassersäule (mWS) entwickelt. Die Saugkraft kann

mittels einer Verstellsschraube zwischen 0 und -2 mWS variiert werden. Bei den eigenen Versuchen wurde eine mittlere Saugkraft von -0,6 mWS eingestellt. Diese geringe Saugkraft ist ausreichend, den Magensaft vollkommen zu aspirieren. So wird auch verhindert, daß sich die Magensonde an der Magenschleimhaut festsaugt.

Die Aspiration des Nüchternsekretes erfolgte über einen Zeitraum von 15 Minuten. Unter Nüchternsekret versteht man diejenige Saftmenge, welche sich nach 12-stündiger Nüchternheit im pharmakologisch unbeeinflussten Magen befindet.

Während der nächsten 10 Minuten wurde die sogenannte Basalsekretion bestimmt. Dieses Basalsekret ist diejenige Menge an Magensaft, die der Magen in vollkommener Ruhe und ohne Reiz in einer festgelegten Zeiteinheit produziert.

Danach erfolgte die Reizung des Magens mittels einer Probemahlzeit bei zwei Gruppen von Probanden,

jeweils mit, bzw. ohne Gabe von Atropin.

Das Atropin wurde subkutan am Oberarm gespritzt.

Es wurden jeweils eine Ampulle Atropin, entsprechend 0,0005 g, appliziert. Es ist allgemein bekannt, daß durch Atropin die Vagusfunktion gehemmt wird. Der Rezeptor für Acetylcholin wird durch Atropin blockiert und hemmt dosisabhängig die parasympatische Erregungsübertragung. Diese Blockierung nennt man "intrinsic activity" (19).

Die Wirkung des Atropins beginnt meist schon nach 5 - 10 Minuten, was sich zuerst in einer Mundtrockenheit bemerkbar macht. Die volle Wirksamkeit des Atropins wird mit einer Dauer von 60 - 90 Minuten angegeben. Anschließend wird noch eine Phase mit vermindeter Wirksamkeit durchlaufen.

Durch die Gabe von Atropin soll in den vorgelegten Versuchen die vagal-cephale Phase der

Magensekretion unterbunden werden.

Zur Stimulation der gastrischen Phase wurde
Fleischextrakt verwendet, der auf eine maximale
Pufferkapazität bei PH 4 eingestellt war.

Herstellung des Fleischextrakt-puffers:

Von Liebig-Fleischextrakt, das in einer Menge
von 500,0 g das Konzentrat von 30 Pfund frischen
Rindfleisches enthält, wurden $\frac{500}{30}$ g = 16,6 g
abgewogen. Das entspricht einer Rindfleischmenge
von 1 Pfund.

Nun wurden 2 Stammlösungen hergestellt.

Lösung A

besteht aus 21,0 g Zitronensäure, die man
mit Aqua dest. auf 1000,0 ml auffüllt.

Lösung B

besteht aus 35,61 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
aufgefüllt auf 1000,0 ml mit Aqua dest.

Zur Herstellung von 1000,0 ml Fleischextrakt-Pufferlösung sind

385,0 ml der Lösung A

615,0 ml der Lösung B

16,6 g Liebig-Fleischextrakt nötig.

Der pH-Wert dieser so dargestellten Fleischextraktlösung liegt bei etwa $\text{pH} = 4,2$. Zur Feineinstellung auf einen $\text{pH} = 4$ wurden dieser Lösung einige Tropfen einer 37 %-igen HCl-Lösung zugefügt (20).

In den vorliegenden Versuchen wurden jeweils 30,0 ml dieser Pufferlösung als Probemahlzeit verwendet.

Um einen Effekt unterschiedlicher Temperaturen der Lösungen zu verhindern, wurde die Probemahlzeit vor der Ingestion auf 37°C im Wasserbad erwärmt. Die Applizierung erfolgt mittels einer Spritze direkt durch die Oesotralsonde. Anschließend wurde die Magensonde durch eine Klamme verschlossen, um ein Zurückfließen der Probemahlzeit vom Magen

in die Sonde auszuschließen.

Um dem nicht sicher abwägbaren Faktor einer frühzeitigen Entleerung des Stimulans durch individuell verschiedene Magenmotilität nach Möglichkeit zu begegnen, wurden die Probanden in Linksseitenlage gebracht.

Die Einwirkdauer der Probemahlzeit von 30 Min. wurde als adaequat betrachtet. Nach Entleerung des Magens mittels Aspiration wurde eine Pause von 20 Min. eingeschaltet.

Anschließend wird der Magensaft über 10 Min. aspiriert.

Jetzt erfolgt in beiden Gruppen von Probanden gleich eine nochmalige Reizung des Magens mit einer Probemahlzeit von pH 1.

Zur Herstellung dieser Probemahlzeit wurden 2 Stammlösungen benötigt:

Die Lösung A besteht aus 7,505 g Glykokol
und 5,850 g NaCl

Diese Mengen werden mit H_2O auf 1000,0 ml
aufgefüllt und in diesem gelöst.

Die Lösung B besteht aus 0,1 n HCl

Es wurden 850,0 ml der Lösung B mit 150,0 ml
der Lösung A vermischt und mit 16,6 g Liebig-
Fleischextrakt versetzt, was, wie oben erwähnt,
einem Pfund Rindfleisch entspricht.

Da der pH-Wert dieser Lösung etwas über dem ge-
forderten pH-Wert von 1,0 liegt, erfolgt nun die
Feineinstellung auf den pH = 1 durch Zugabe
einiger Tropfen 37 %iger HCl-Lösung.

Von dieser Fleischextrakt-Pufferlösung bei einer
maximalen Pufferkapazität bei pH 1 werden 30,0 ml
als Probemahlzeit nach Anwärmen auf $37^{\circ} C$ in der
oben beschriebenen Weise in den Magen instilliert.
Nach einer Einwirkdauer von 30 Min. werden

mals 10 Min. lang Magensaft aspiriert und die
Fraktion zur Bestimmung des Volumens und pH-
wertes angesetzt.

AUSWAHL DER VERSUCHSPERSONEN

Die Versuche wurden an insgesamt 62 Personen durchgeführt. Davon waren 21 an Ulcus ventriculi, 19 an Ulcus duodeni erkrankt. 12 Versuchspersonen waren magengesund.

Das Alter der Versuchspersonen lag zwischen 24 und 58 Jahren.

Bei der Gruppe mit Ulcus ventriculi wurde in 6 Fällen kein Atropin und in 15 Fällen wurden 0,0005 Atropin appliziert. Bei der Gruppe mit Ulcus duodeni wurde der Versuch in 6 Fällen ohne Atropin und in 13 Fällen mit Atropin durchgeführt. Von den Magengesunden erhielten jeweils im Versuch 6 Personen Atropin und 6 nicht.

Bei der Versuchsauswertung wurden die Ergebnisse von Patienten nicht berücksichtigt, die anazide waren (2 Fälle). Außerdem kam das Ergebnis eines Magen-Ca. Patienten nicht zur Berücksichtigung.

VERSUCHSAUSWERTUNG

Es wurden von den jeweils fünf gesondert
aspirierten Saftproben das Volumen (ml) und
pH-Wert gemessen.

Dazu kam das pH-Metriegerät der Firma Beckmann
(pH-Meter H 3) zur Verwendung. Die Messgenauig-
keit des Gerätes wird mit 1/10 angegeben.

Aus den erzielten Werten wurden die Milli-
Äquivalente (mÄq) HCl nach der von MOORE an-
gegebenen Umrechnungstabelle berechnet.

Die Angabe erfolgte in mÄq/l.

Bei der Bestimmung der mÄq, nach Reizung des
Magens mit Fleischextrakt-pufferlösung von pH 4
bzw. pH 1, muß berücksichtigt werden, daß die
Pufferlösungen einen Teil der reaktiv gebildeten
Salzsäure neutralisieren. Die benützte Fleisch-

extrakt-Pufferlösung von pH 4 hat ein Wirkungsoptimum von pH 2,2 bis pH 7,8 (22).

Um nun die effektiven Werte an $m\text{Äq}$ zu erhalten, ist es notwendig, in einem Eichversuch die Pufferkapazität des Extraktes gegen eine HCl-Lösung zu bestimmen. 0,1 n HCl-Lösung wurde gegen 30 ml Pufferlösung titriert und die pH-Werte wurden fortlaufend gemessen. Sie sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt und graphisch dargestellt.

TABELLE 1

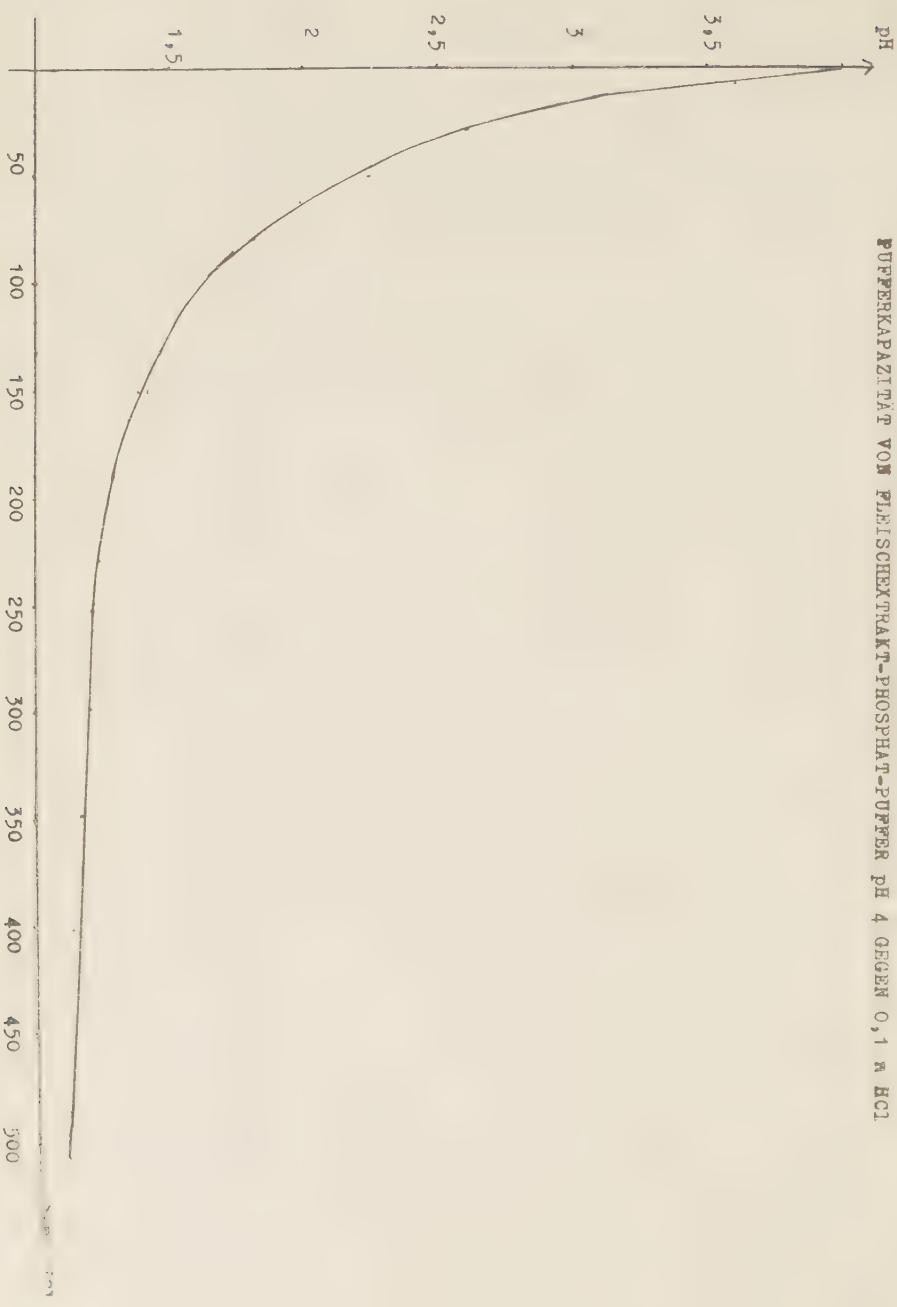
Pufferkapazität von Fleischextrakt-Phosphat-

Puffer pH 4 gegen 0,1 n HCl

0,1 n HCl (ml)	pH-Werte
0	4,0
7	3,79
11	3,60
13	3,52
16	3,42
19	3,38
22	3,23
25	3,12
28	3,02
34	2,82
40	2,62
49	2,38
55	2,21

0,1 n HCl (ml)	pH-Werte
64	2,01
70	1,91
79	1,81
88	1,71
100	1,64
109	1,58
118	1,52
130	1,49
142	1,38
154	1,32
175	1,30
200	1,29
250	1,21
310	1,20
390	1,19
450	1,16

PUFFERKAPAZITÄT VON FLISCHEXTRAKT-PHOSPHAT-PUFFER PH 4 GEGEN 0,1 N HCl



Aus der Tabelle und der graphischen Darstellung können die vom Magen produzierten mÄq an H^+ -Ionen nach Reiz mit Pufferlösung von pH 4 berechnet werden. Ein Beispiel möge dieses veranschaulichen:

Angenommen der aspirierte Magensaft weist einen pH-Wert von 1,5 auf, so kann aus der graphischen Darstellung abgelesen werden, daß ein pH-Wert von 1,5 einer Menge von 121 ml 0,1 n HCl entspricht.

Nun ist bekannt, daß

1 l einer 1 n HCl-Lösung 1 Mol/l HCl entsprechend

1 Äq/l enthält

Somit enthält 1 l einer 0,1 n HCl-Lösung

$0,1 \text{ Äq/l} = 10' \text{ Äq/l}$

Mit anderen Worten:

1000 ml 0,1 n HCl entsprechen 100 mÄq/l

1 ml 0,1 n HCl entsprechen also 0,1 mÄq/l

Daraus ergibt sich, daß 121 ml 0,1 n HCl (entsprechend unserem Beispiel)

$0,1 \cdot 121 \text{ mÄq/l} = 12,1 \text{ mÄq/l}$ enthalten.

Nach diesem Schema wurden alle gefundenen

pH-Werte in mÄq/l umgerechnet und in den entsprechenden Tabellen aufgeführt.

Bei der Auswertung des Sekrets, das nach Reizung

des Magens mit Fleischextrakt-Pufferlösung von

pH 1 gewonnen wurde, mußte folgendes berücksichtigt

werden:

Die in den Magen instillierte Pufferlösung hatte

einen pH-Wert von 1, also einen pH-Wert, bei dem

jegliche H^+ -Ionenproduktion im Magen sistiert (5).

Es sistiert aber nicht die weitere Produktion

von Magensaft, der allerdings frei von H^+ -Ionen

ist. Es wird also ein neutraler Saft in das Magen-

lumen abgesondert. Durch Zugabe von Magensaft zu

dem instillierten Fleischextraktpuffer werden die

in der Pufferlösung vorhandenen H^+ -Ionen verdünnt

und der pH-Wert steigt an, es werden also indirekt

H^+ -Ionen verbraucht. Der im Versuch gemessene

pH-Wert konnte nun jeweils als Maß dafür verwendet

werden, wieviele H^+ -Ionen indirekt verbraucht

wurden. Hierzu wurde die genaue Pufferkapazität des

verwendeten Fleischextrakt-Glykokoll-Puffers

geeicht.

0,1 n Natronlauge wurde gegen 30 ml des Glyko-

kol-Puffers von pH 1 titriert. Die jeweils er-

reichten pH-Werte sind in der folgenden Tabelle

zusammengefaßt und graphisch dargestellt.

TABELLE 2

Pufferkapazität von 30 ml Fleischextrakt-

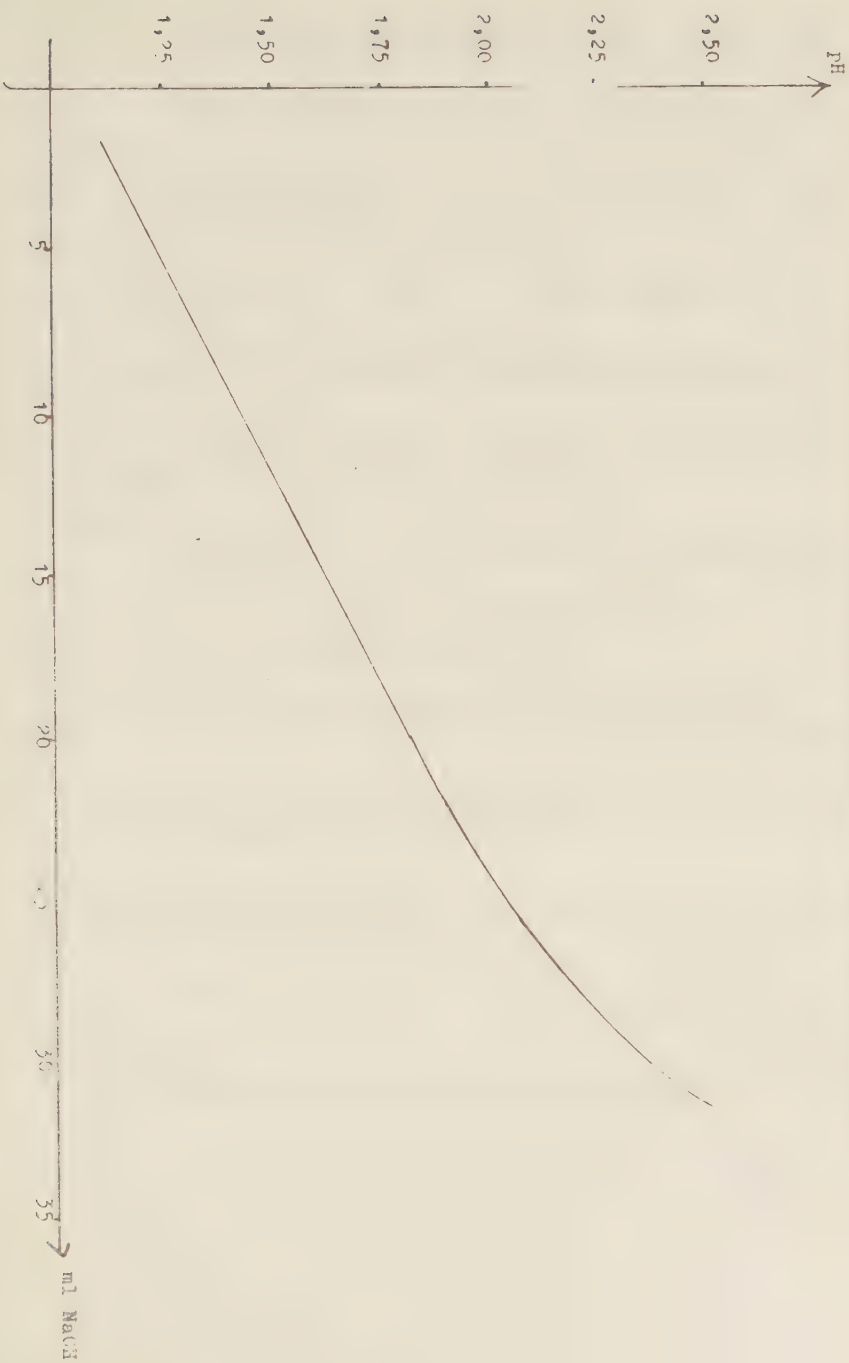
Glykokol-Puffer gegen 0,1 n NaOH

0,1 n NaOH in ml pH-Werte

0	1,04
2	1,18
4	1,22
6	1,29
8	1,35
10	1,42
12	1,51
14	1,59
16	1,66
18	1,73
20	1,81
24	2,00
28	2,21
32	2,42
36	2,69
40	2,95

0,1 n NaOH in ml	pH-Werte
44	3,24
50	3,62
60	4,40
70	5,89

POPPERKAPAZITÄT VON EITERSHEXTHANT-GLYKOL-UFEREN PH 1.0-2.5, in NaOH



Aus dieser Tabelle und graphischen Darstellung konnten die mÄq/l an H^+ -Ionen berechnet werden, die durch Sekretion von neutralem Magensaft verbraucht worden sind.

Zur Veranschaulichung möge folgendes Beispiel dienen:

Der pH-Wert des aspirierten Sekrets sei 2. Um einen pH-Wert von 2 zu erreichen, muß man dem Glykokol-Puffer 25 ml 0,1 n NaOH zusetzen. Da eine 0,1 n NaOH-Lösung genausoviele OH^- -Ionen wie eine 0,1 n HCl-Lösung H^+ -Ionen enthält, kann man folgern, daß durch x ml 0,1 n NaOH-Lösung ebensoviel 0,1 n HCl-Lösung neutralisiert wird.

Hieraus berechnen sich die verbrauchten H^+ -Ionen in mÄq/l :

1 l 1 n HCl-Lösung entsprechen 1 Äq/l

1 l 0,1 n HCl-Lösung entsprechen 0,1 Äq/l

= 100 mÄq/l

1 ml 0,1 n HCl-Lösung entsprechen 0,1 mÄq/l

In unserem Beispiel wurden 25 ml NaOH verbraucht.

Dies entspricht einer Menge von 25 ml 0,1 n HCl,

die verbraucht worden ist. Diese wiederum entsprechen

2,5 mÄq/l. Nach diesem Schema wurden aus den

pH-Werten die verbrauchten mÄq/l H^+ -Ionen berech-

net und in den entsprechenden Tabellen aufgeführt.

Schließlich erfolgte noch die Pepsinbestimmung.

Es kam die Kasein-Methode zur Anwendung:

Die benötigten Reagenzien sind 5%ige Trichlor-

essigsäure und Kasein-Zitrat-Pufferlösung.

Die Herstellung von Kasein-Zitrat-Pufferlösung

geschieht folgendermaßen:

0,75 g "Hammarsten" Kasein werden in 40,0 ml

Wasser und 1,35 ml 1 n Salzsäure gelöst, wobei

das Gemisch erwärmt werden muß. Die Lösung wird

nun abgekühlt. Dann werden 50,0 ml 0,2 n Zitrat-

puffer (Herstellung siehe unten) von pH 1,62

unter Umrühren zugegeben und auf 100,0 ml mit

Aqua dest. aufgefüllt. Der pH liegt nunmehr bei

1,60 bis 1,65. Der verwendete Zitratpuffer wird

folgendermaßen hergestellt:

42,0 g Zitronensäure p. a. werden in H_2O gelöst.

Es werden 400,0 ml 1 n NaOH zugegeben und auf 1000,0 ml

mit Aqua dest. aufgefüllt. 25,0 ml dieser Lösung werden mit 55,0 ml 0,2 n HCl versetzt. Der pH-Wert soll $1,62 \pm 0,02$ betragen.

Zur Durchführung der Pepsinbestimmung wurden 1,0 ml Magensaft auf $37,5^{\circ}$ C im Wasserbad erwärmt, mit 5,0 ml Kasein-Zitrat-Pufferlösung versetzt und 20 Minuten lang bei $37,5^{\circ}$ C inkubiert. Dann wurden 10,0 ml 5 %ige Trichloressigsäure dazugegeben. Nach Abkühlen wurde die Lösung filtriert.

Von diesem Filtrat wurde die Extinktion gegen Aqua dest. bei 280 m μ Hg im Spektralfotometer gemessen. Als Meßgerät kam das Spektralfotometer "Beckmann Du Power Supply" (Fa. Beckmann) zur Anwendung.

Die Berechnung des Pepsins erfolgte durch die

Formel:

$$\text{Pepsin} = E \cdot f \text{ in } \mu\text{g Pepsin pro ml}$$

Hierbei entspricht E dem abgelesenen Extinktionswert und f einem empirisch gefundenen Wert.

Zur Bestimmung von f wurden bekannte Mengen an Pepsin in der oben beschriebenen Weise mit Kasein-Zitrat-Pufferlösung angesetzt und die Extinktionswerte bei 280 $\text{m}\mu$ Hg bestimmt.

f berechnete sich dann nach der Formel

$$f = \frac{\text{Pepsin in } \mu\text{g/ml}}{E}$$

Der empirisch gefundene Wert für f berechnete sich bei dem verwendeten Spektralfotometer mit

$$f = 145,0 \mu\text{g/ml}$$

Daraus ergab sich zur Berechnung der Pepsinwerte

folgende Formel:

$$\text{Pepsin} = 145,0 \cdot E \text{ } \mu\text{g/ml}$$

Die erzielten Versuchsergebnisse wurden nach der von STUDENT angegebenen Methode statistisch ausgewertet.

Die hierzu nötigen Formeln wurden dem Fischer Lexikon "Mathematik 2" und den Wissenschaftlichen Tabellen Geigy (Lit. 30, 31) entnommen.

Es gilt für den statistischen Vergleich der Mittelwertsdifferenzen (t - Verteilung nach STUDENT)

x = Einzelmesswert

n = Zahl der Einzelmeßwerte

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i = \text{arithmetisches Mittel}$$

$$\bar{s} = \sqrt{\frac{1}{n(2-1)} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} = \begin{array}{l} \text{Mittlerer} \\ \text{Fehler des} \\ \text{Mittelwertes} \end{array}$$

$$s_D = \sqrt{s_x^2 + \bar{s}_y^2} = \begin{array}{l} \text{Mittlerer Fehler der} \\ \text{Differenz der Mittel-} \\ \text{werte} \end{array}$$

t = Parameter der Studentverteilung

$$t = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{s_D} = \begin{array}{l} \text{t-Verteilung der} \\ \text{Differenz der Mittelwerte} \end{array}$$

Für $t < |t|$ statistische Sicherung des Unterschiedes mit einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von 1 %.

Nach der Formel

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

wurden die arithmetischen Mittelwerte be-

rechnet, in den nachfolgenden Tabellen vermerkt

und anschließend graphisch dargestellt.

DURCHSCHNITTSWERTE DER VERSUCHSERGEBNISSE VON
MAGENGESUNDEN PROBANDEN OHNE ATROPIN-
APPLIKATION

	Nachtsekret	Basal- sekret	Sekret nach Pro- bemahl pH4	Sekret nach 20 min Pause	Sekret nach Pro- bemahl pH1
Menge in ml	37	8,6	60,5	24	63
pH	3,67	2,91	1,78	1,80	1,44
mÄq/l	0,06	0,23	9,60	0,61	0,97
Pepsin in µg/ ml	206	252	322	288	324

DURCHSCHNITTSWERTE DER VERSUCHSERGEBNISSE VON
MAGENGESUNDEN PROBANDEN MIT ATROPIN-
APPLIKATION

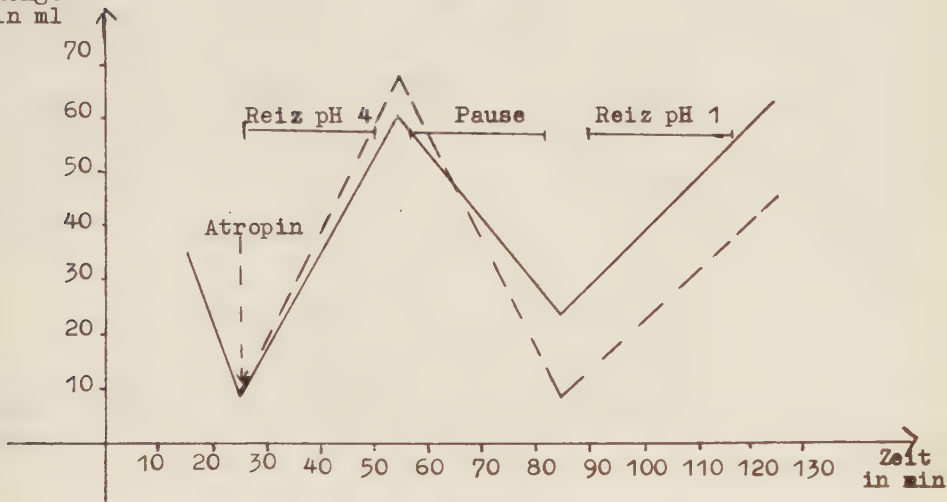
	Sekret nach Pro- bemahl pH4	Sekret nach 20 min Pause	Sekret nach Pro- bemahl pH1
Menge in ml	68	8	45
pH	2,79	3,50	2,13
mÄq/l	1,36	0,32	0,18
Pepsin in µg/ml	308	243	278

GRAPHISCHE DARSTELLUNG DER DURCHSCHNITTSWERTE
DER VERSUCHSERGEBNISSE MAGENGESUNDER
PROBANDEN

(Durchgehende Linie: o h n e Atropin
Unterbrochene Linie: m i t Atropin)

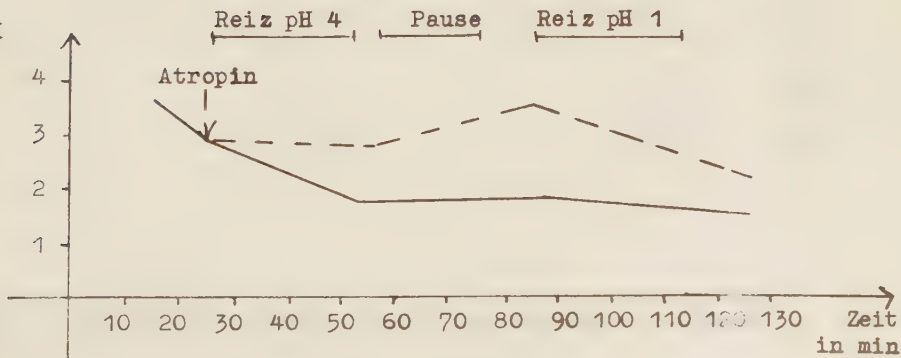
1. MENGE

Menge
in ml



2. pH-WERTE

pH



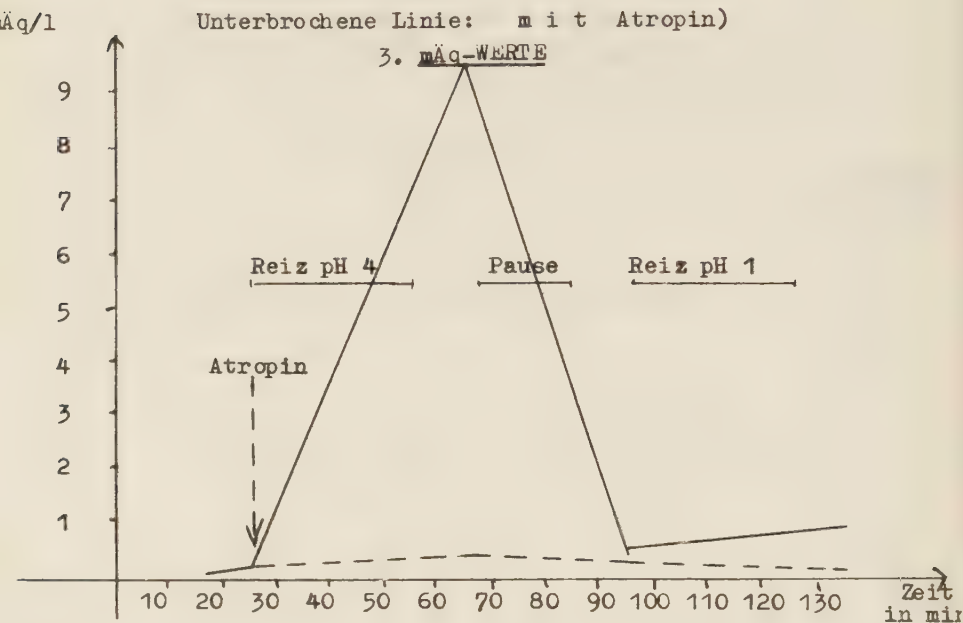
GRAPHISCHE DARSTELLUNG DER DURCHSCHNITTSWERTE

DER VERSUCHSERGEBNISSE MAGENESUNDER

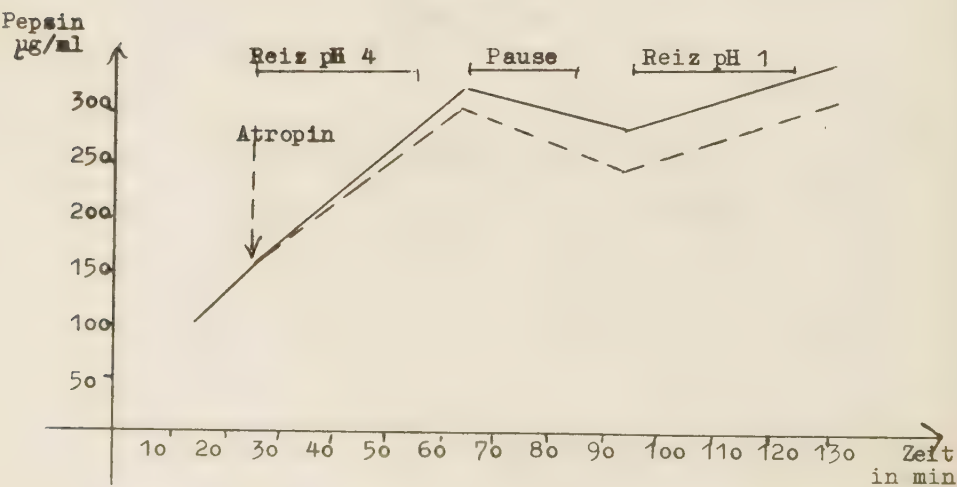
PROBANDEN

(Durchgehende Linie: ohne Atropin

Unterbrochene Linie: mit Atropin)



4. PEPSIN



PROBANDEN MIT ULCUS VENTRICULI

OHNE ATROPINAPPLIKATION

	Nacht- sekret	Basal- sekret	Sekret nach Probemahl pH 4	Sekret nach 20 min Pause	Sekret nach Probemahl pH 1
Menge in ml	43	22	61	29	70
pH	3,62	2,04	1,96	1,41	1,17
mÄq/l	1,07	0,69	6,41	2,26	0,37
Pepsin in µg/ml	290	267	285	334	365

DURCHSCHNITTSWERTE DER VERSUCHSERGEBNISSE VON

PROBANDEN MIT ULCUS VENTRICULI

MIT ATROPINAPPLIKATION

	Sekret nach Probemahl pH 4	Sekret nach 20 min Pause	Sekret nach Probe- mahl pH 1
Menge in ml	71	19,5	67
pH	2,53	2,62	1,43
mÄq/l	5,29	0,84	1,11
Pepsin in µg/ml	254	235	297

GRAPHISCHE DARSTELLUNG DER DURCHSCHNITTSWERTE

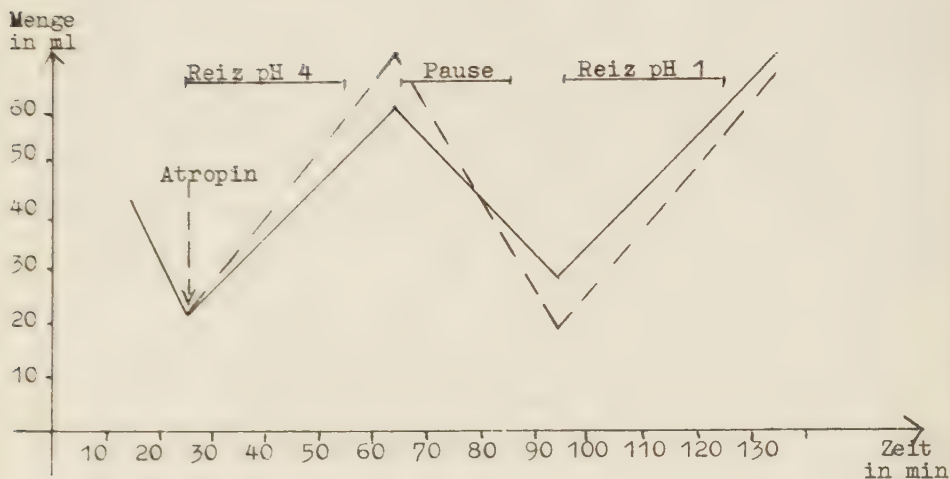
DER VERSUCHSERGEBNISSE VON PROBANDEN MIT

ULCUS VENTRICULI

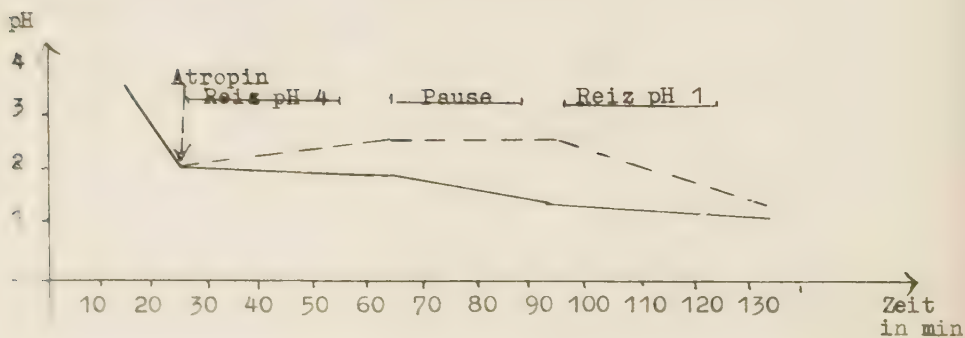
(Durchgehende Linie: ohne Atropin

Unterbrochene Linie: mit Atropin)

1. MENGE

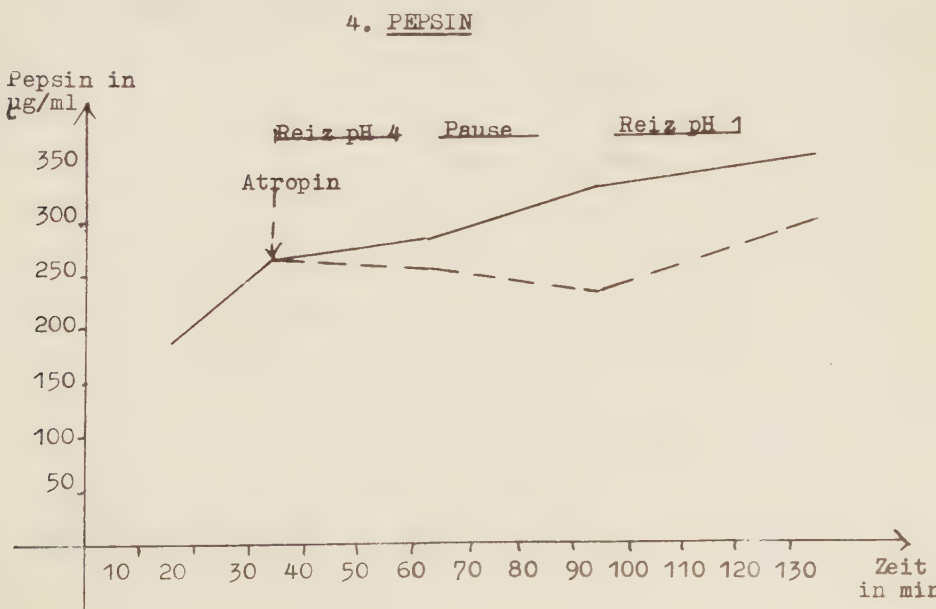
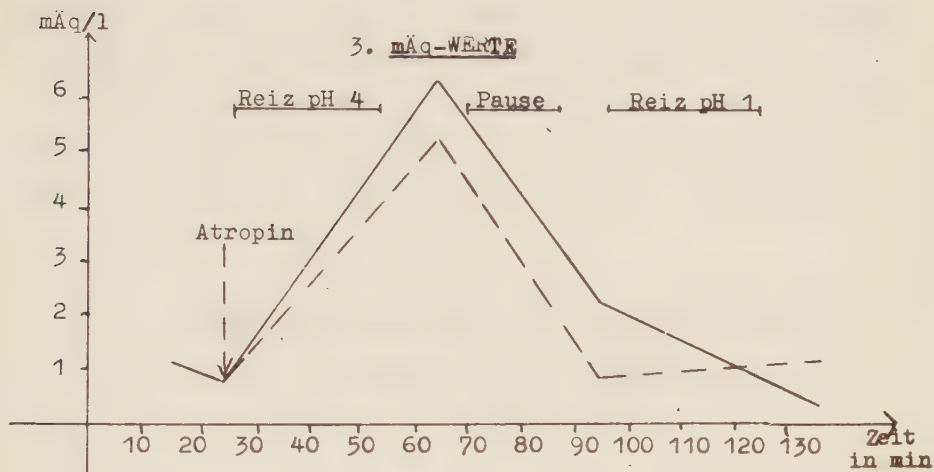


2. pH-WERTE



GRAPHISCHE DARSTELLUNG DER DURCHSCHNITTSWERTE
DER VERSUCHSERGEBNISSE VON PROBANDEN MIT
ULCUS VENTRICULI

(Durchgehende Linie: ohne Atropin
Unterbrochene Linie: mit Atropin)



DURCHSCHNITTSWERTE DER VERSUCHSERGEBNISSE VON
 PROBANDEN MIT ULCUS DUODENI
 (OHNE ATROPIN)

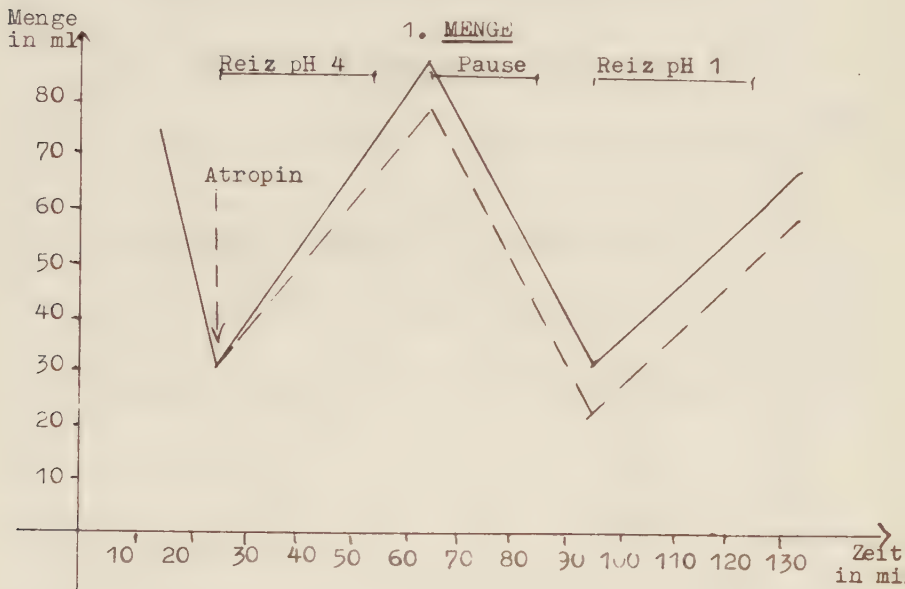
	Nacht- sekret	Basal- sekret	Sekret nach Pro- bemahl pH	Sekret nach 20 min Pause	Sekret nach Probemahl pH 1
Volumen ml	76	31	89	31,5	67,6
pH-Wert	2,24	3,45	1,87	1,55	1,63
mÄq/l	2,02	0,93	7,83	1,13	1,64

DURCHSCHNITTSWERTE DER VERSUCHSERGEBNISSE VON
 PROBANDEN MIT ULCUS DUODENI
 (MIT ATROPIN)

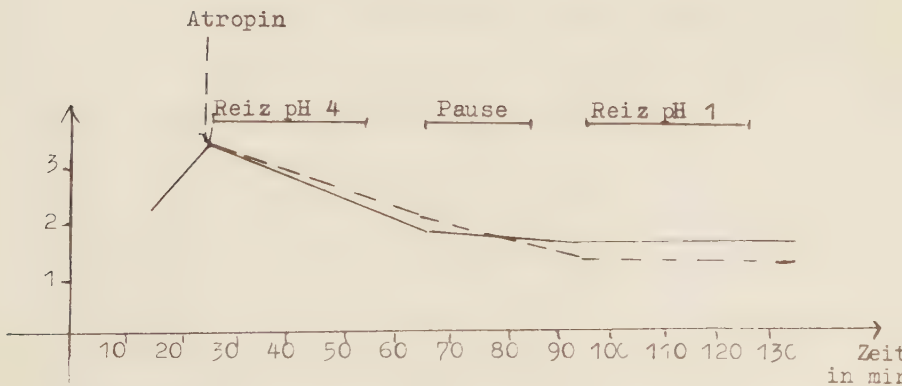
	Sekret nach Probe- mahl pH4	Sekret nach 20 min Pause	Sekret nach Probe- mahl pH 1
Volumen ml	79	22	59
pH-Wert	2,03	1,47	1,36
mÄq/l	7,01	1,36	0,37

GRAPHISCHE DARSTELLUNG DER DURCHSCHNITTSTROMEN
 DER VERSUCHSERGEBNISSE VON PROBANDEN MIT
 ULCUS DUODENI

(Durchgehende Linie: ohne Atropin
 Unterbrochene Linie: mit Atropin)



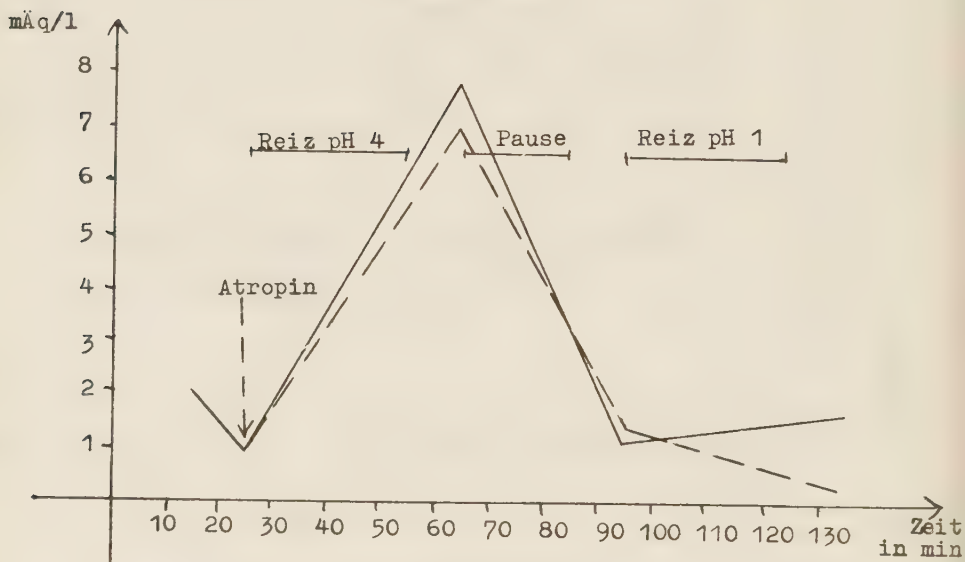
2. pH-WERTE



GRAPHISCHE DARSTELLUNG DER DURCHSCHNITTSWERTE
DER VERSUCHSERGEBNISSE VON PROBANDEN MIT
ULCUS DUODENI

(Durchgehende Linie: ohne Atropin
Unterbrochene Linie: mit Atropin)

3. mÄq-WERTE



ERGEBNISSE

1. Im Vergleich zu magengesunden Personen und Ulcus ventriculi-Trägern sind bei Patienten mit Ulcus duodeni Saftvolumina und sezernierte mÄq am höchsten, das pH erreicht die tiefsten Werte.

Magengesunde Versuchspersonen und Patienten mit Ulcus ventriculi zeigen niedrigere und weitgehend vergleichbare Parameter der Nüchternsekretion.

2. Die Ingestion von Fleischextrakt-Pufferlösung pH 4 löst in jedem Falle eine Magensaftsekretion aus. Die Sekretionswerte (Vol. und pH) waren stets gleichartig bei nur geringer Streuung.

Die $m\ddot{A}q$ liegen bei Ulcus duodeni-Trägern mit 8,4 am höchsten und bei Ulcus ventriculi-Trägern mit 6,9 am niedrigsten. Diese Werte unterscheiden sich aber nicht signifikant.

3. Nach Reizung des Magens mit Fleischextrakt-puffer von pH 1 wurden reproduzierbar gleichartige Volumenwerte gemessen. Ausserdem bestand eine relative scheinbare Korrelation zu den Volumina, die nach Reizung mit Pufferlösung von pH 4 gewonnen wurde. Nun weisen die Fleisch-extrakt-Pufferlösungen von pH 4 und pH 1 ungefähr denselben osmotischen Druck auf. Wie bekannt, ist der gesamte Gastrointestinaltrakt bestrebt, den osmotischen Druck instillierter Lösungen auf

blutisotone Werte anzugleichen. Das Volumen der Magensaftproduktion ist also auch entscheidend vom osmotischen Druck der in den Magen verbrachten Reizlösung abhängig.

4. Vergleicht man die Ergebnisse nach Reizung des Magens mit Fleischextrakt-Pufferlösung von pH 4 mit gleichzeitiger Applikation von 0,5 mg Atropin s. c. mit den Ergebnissen bei alleiniger Reizung mit Fleischextrakt-Pufferlösung von pH 4, so fällt eine Hemmung der H^+ -Ionenproduktion durch Atropin auf.

Diese Hemmung der H^+ -Ionenproduktion ist bei magengesunden Versuchspersonen am deutlichsten (85 %), bei Patienten mit Ulcus duodeni am

wenigsten (13 %) ausgeprägt. Ein signifikanter Hemmungsunterschied zwischen Ulcus duodeni und Ulcus ventriculi (24 %) Patienten konnte nicht festgestellt werden.

Die Saftmenge nach Reiz mit Pufferlösungen mit und ohne Gabe von Atropin sind ungefähr gleich groß. Wie unter 3. dargelegt, ist auch hier zu berücksichtigen, daß die vergleichbare Saftproduktion eine Folge der Osmoregulation ist und Änderungen der Volumina durch Atropin nicht zum Ausdruck kommen. Selbstverständlich wird dadurch auch der Aziditätsgrad beeinflusst. Die Flüssigkeit zum Ausgleich des osmotischen Druckes ent-

stammt dem extrazellulären Raum, letztlich dem Blut, und reagiert leicht alkalisch.

5. Die Pepsinwerte magengesunder Probanden sind nach Atropingabe durchschnittlich um 19,6 % bei Reizung mit Fleischextrakt von pH 4 und nach Reizung mit Fleischextrakt von pH 1 um 5 % reduziert. Dieser Unterschied von gefundenen Pepsinwerten ist statistisch nicht signifikant.

Bei Ulcus ventriculi - Patienten konnten sowohl bei der Stimulation mit Fleischextrakt von pH 1 als auch von pH 4 zwar eine geringere Pepsinmenge bestimmt werden (um 8 bzw. 20 %;

siehe Tabelle), die jedoch nicht als signifikante Hemmung bezeichnet werden kann.

DISKUSSION

Frühere Arbeiten aus der Chirurgischen Poliklinik haben auf eine mögliche Inhibition der nahrungsstimulierten Sekretion, vermittelt über die extragastral verlaufende Nervenfasern (Rami antrales) des N. vagus hingewiesen. Inzwischen haben DRAGSTEDT und seine Arbeitsgruppe nachgewiesen, daß diese Inhibition vom N. vagus nicht bewerkstelligt werden kann. Denn was die gastrische Phase der Säuresekretion betrifft, ist die sog. neurale Inhibition kaum möglich. Der chemische Reiz für die Gastrinfreisetzung

ist so erheblich, daß ein zentraler Vagus-
reiz etwa im Sinne der Hemmung nicht am
Erfolgsorgan einwirken kann. Die vorliegen-
den Ergebnisse zeigen auch, daß die Aus-
schaltung des N. vagus durch Atropin beim
Menschen zu keiner Mehrsekretion führt. Die
Annahme, daß die Hemmwirkung des N. vagus
durch Atropin aufgehoben werden kann, hat
sich nicht bestätigt. Im Gegenteil, es kam
lediglich zu einer längst bekannten Hemmung
der stimulierten Sekretion, die durch eine
parasympatische Blockade der Belegzellen zu
erklären ist. Es kam also zur Hemmung der

Säuresekretion, im Durchschnitt ca. um 20 %, wenn nach gastrischem Reiz Atropin verabreicht wurde.

Eine Hemmfunktion des R. antralis wäre auch nur im antagonistischen Verhältnis zu der direkt vagalen Säurestimulation vorstellbar.

Ist die Belegzellmasse denerviert, wie bei der s.p.V., könnte man von einem Überwiegen der sog. neuralen antralen Hemmung sprechen.

KEMP und Mitarbeiter berichten, daß die vagale Denervation des Antrums auf die Insulin-stimulierte Sekretion des gefistelten Hauptmagens bei erhaltener Innervation der Belegzellmasse keinen Einfluß hat.

Zumindest kann nach diesem Experiment von

einer Mehrsekretion nicht die Rede sein.

Diese Tatsache stellt die antrale neurale

Hemmung aufs Neue in Frage. Sollte nämlich

eine Hemmung durch die antrale Vagotomie

wegfallen, müßte nach dieser Maßnahme eine

Mehrsekretion resultieren.

Die Diskrepanz zu anderen Versuchsergebnissen

(HART et al. und MEWZ) steht möglicherweise

damit im Zusammenhang, daß bei der relativ

schwachen Stimulation mit Fleischextrakt pH 4

die parasympatische Blockade der Belegzell-

massen durch Atropin eine Hemmwirkung kaschiert

wurde. Folglich läßt sich nach dieser Versuchsanordnung, im Gegensatz zu den bisher bekannten Experimenten, keine Hemmwirkung der stimulierten Sekretion durch Atropin erzielen.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei 12 magengesunden Probanden, 18 Patienten mit Ulcus duodeni und 18 Patienten mit Ulcus ventriculi wurden Stimationsversuche der Magensekretion durchgeführt. Es wurden die Magensaftmenge, deren pH und mÄq und die produzierte Menge an Pepsin nach Gabe von Fleischextrakt-Pufferlösung von pH 4 und pH 1 mit und ohne gleichzeitiger Applikation von 0,5 ml Atropin s.c. gemessen. Es ergaben sich folgende Ergebnisse:

Die nach Ingestion von Pufferlösung pH 4 und pH 1 vom Magen sezernierte Saftmenge liegt bei

allen 3 Versuchsgruppen ungefähr gleich hoch.

Auch durch Atropin tritt keine wesentliche Änderung des sezernierten Volumens ein. Dieses Ergebnis wird auf die Osmoregulation des Magens zurückgeführt.

Nach Gabe von Atropin kommt es bei magengesunden Versuchspersonen zu einem statistisch signifikanten Abfall der sezernierten mÄq an H^+ -Ionen. Bei Ulcus-Trägern werden zwar auch durchschnittlich weniger H^+ -Ionen sezerniert, aber es läßt sich mit der therapeutischen Dosis von 0,5 ml Atropin keine signifikante Hemmung erzielen.

Durch Atropin kann die Pepsinproduktion des

Magens bis zu 20 % gehemmt werden. Diese

Hemmung reicht jedoch nicht aus, dieses Er-

gebnis statistisch zu untermauern.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater,
Herrn Professor Dr. W. HART, der mir bei
der Ausführung der vorliegenden Arbeit stets
seinen Rat und seine Erfahrung zur Verfügung
stellte.

Danken möchte ich auch Herrn Dr. J. KLEMPA
für seine Unterstützung, sowie meiner Frau
für die Übernahme der Schreibarbeiten.

LITERATURANGABEN

1. DRAGSTEADT L. R. und OWENS F. M.:

"Proc. Soc. Exp." (N.Y.) 53 (1943) 152

2. HOLLE F., JENSEN H. P., SONNTAG E.:

"Grundrisse der Gesamten Chirurgie"

(Zweiter Teil) 7 (1960) 1183

3. PAWLOV J. P.: "Die Arbeit der Verdauungs-

drüsen" München: J. F. BERGMANN 1898

4. STÖHR Ph., MÖLLENDORF W. von, GOERTELER K.:

"Lehrbuch der Histologie und mikroskopi-

schen Anatomie des Menschen" 29 (1963) 328

5. REIN H., SCHNEIDER M.:

"Einführung in die Physiologie des Menschen"

15 (1964) 288

6. WILHELM C. M., O'BRIEN F. T. and HILL F. C.:
Amer. J. Physiol. 116 (1963) 685
7. HART W.: "METHODISCHER FORTSCHRITT IN DER ULKUS-
CHIRURGIE UND IHRE PHYSIOLOGISCHE BEGRÜNDUNG"
Münchener Med. Wochenschrift 29 (1969) 755
8. HARRISON R. C., LAKEY W. H. and HYDE H. A.:
Ann. Surg. 144 (1956) 441
9. THOMPSON J. C.:
J. Surg. Res. 2 (1962) 181
10. BYRD B. F., Jr and SAMAGERS J. L.:
Gastroenterologie 33 (1957) 948
11. HART W.: "Neue physiologische und anatomische
Gesichtspunkte zur Frage der vagalen Inner-
vation des Magenantrums und ihre Bedeutung

für die Magen Chirurgie"

Gastroenterologie 6 (1966) 324

12. HOLLE F. und HART W.: "Neue Wege der

Chirurgie des Gastroduodenalulkus"

Med. Klinik 12 (1967) 441

13. KUM H.: "Der heutige Stand der operativen

Behandlung des Magen- Zwölffingerdarm-

Geschwürs"

Münchener Med. Wochenschrift 29 (1968) 1689

14. LICK R. F. und BALSER D.: "Die Geschichte

der angewandten Magenphysiologie"

Wissensch.Beiblatt zur Materia Medica Nordmark

60 (1967)

15. HART W., WELSCH K. H., BRÜCKNER W., BALSER D.,

LICK R. F., KLEMPA J., HEYMANN H. und

SCHUTZLER W.:

"Untersuchung zur stimulatorischen und

inhibitorischen Funktion des Magenansums"

Gastroenterologie 2 (1968) 94

16. MERTZ D. P., POPPE W., POSER G.:

"Über die maximale osmotische Konzentrierung

des Magensaftes"

Klin. Wochenschrift 2 (1968) 85

17. SHEMIKIN H. I.: "Thesis, Quoted by Sircus"

St. Petersburg 1901

18. WOODWARD E. R., TURNBALL W. E., SCHAPIRO H.

and TOWNE L.: J. Dig. Dis. 3 (1958) 204

19. WOODWARD E. R. and DRAGSTEDT L. R.:

Physiol. Rev. 40 (1960) 490

20. GREENLEE H. B.: Arch. Surg. 79 (1959) 10

21. DRAGSTEDT L. R.:

Arch. Surg. 75 (1957) 552

22. LAMES C. THOMPSON: " The Inhibition of Gastric

Secretion by the Duodenum and by the Gastric

Antrum"

J. Surg. Res. 3 (1962) 181

23. LIPP W.: "Histochemische Methoden"

Oldenburg Verlag 1 (1954)

24. BRÜCK C. G., von: "Materia Medica Nordmark"

25 (1960) 23

25. DOCUMENTA GEIGY: "Wissenschaftliche Tabellen"

7 (1968) 274

26. AARSEN P. N. und J. van NOORDWIJK:

27. Brit. J. Pharm. Chem. Ther. 17 (1950) 41

28. KEMP D. R., HERRERA-FERNANDEZ F., WOODWARD

E.R., and DRAGSTEDT L. R.:

"Meissner's Plexus and the mechanism of

Vagal stimulation of gastric secretion."

Gastroenterology 55 (1968) 76 - 80.

LEBENS LAUF

Geboren am 23. April 1943 in Frattung, als Sohn

von Dr. med. J. Kubo, praktischer Arzt, und

seiner Ehefrau Maria, geb. Irsigler.

1949 bis 1953 Volksschule in Moosinning.

1953 bis 1962 Oberrealschule in Erding.

Ab Wintersemester 1962 bis 1965 Medizinstudium

an der Universität in Marburg.

Im Sommer 1963 Vorphysikum, im Sommer 1965 Physikum.

Klinisches Studium im Wintersemester 1965 in Wien,

ab Sommersemester bis 1968 an der Universität in

München.

Im Dezember 1968 Abschluß des medizinischen Staats-

examens.

Vom 1.1.1969 bis 30.6.1969 Medizinalassistent
an der inneren Abteilung des Städtischen
Krankenhauses Erding.

Vom 1.7. bis 31.10.1969 Medizinalassistent an
der Chirurgischen Poliklinik der Universität
München.

Ab 1.11.69 bis 28.2.1970 Medizinalassistent und
ab 1.1.70 Vollassistent an der gynäkologisch/
geburtshilflichen Abteilung des Städtischen
Krankenhauses Erding.

Vom 1.3. bis 8.6.1970 als Assistenzarzt im
Kinderkrankenhaus Armstorf.

Seit 9.6.1970 als Wehrpflichtiger Stabsarzt
bei der Bundeswehr.

